

Langen, den 15.07.2021

SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.06.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 106.835 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), Spikevax (früher COVID-19-Impfstoff Moderna, MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.), den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19-Impfstoff Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.06.2021. Bis zum 30.06.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 74.871.502 Impfungen durchgeführt, davon 54.898.640 Impfungen mit Comirnaty, 6.471.052 Impfungen mit Spikevax, 11.570.155 Impfungen mit Vaxzevria und 1.931.655 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. 49.735 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 14.153 Verdachtsfälle zu Spikevax, 39.398 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 3.061 Meldungen zum COVID-19-Impfstoff Janssen. In 488 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,4 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,1 pro 1.000 Impfdosen gesamt.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit / The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de



Einleitung

Impfungen mit wirksamen und verträglichen COVID-19-Impfstoffen sind eine effektive Maßnahme, die Corona-Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen.

Seit dem 22.12.2020 ist in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Staaten hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen.

Spikevax (früher: COVID-19-Impfstoff Moderna), ebenfalls ein mRNA-Impfstoff, wurde am 06.01.2021 in der EU zugelassen. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar 2021 begonnen.

Der Vektorimpfstoff Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) auf Adenovirus-Basis wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar 2021 begonnen.

Seit dem 11.03.2021 ist der COVID-19-Impfstoff Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff auf Adenovirus-Basis. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Ende April 2021 begonnen.

Im Folgenden werden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammengefasst, die das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit Beginn der Impfkampagne bis zum 30.06.2021 aus Deutschland erhalten hat.

Zusammenfassung und Fazit

Sehr selten wurden Fälle einer Myokarditis und Perikarditis nach Impfung mit Comirnaty und Spikevax beobachtet, daher hat der Ausschuss für Risikobewertung (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) beschlossen, Myokarditis und Perikarditis in die Fach- und Gebrauchsinformationen beider mRNA-Impfstoffe aufzunehmen.[1] Nach den bislang vorliegenden Daten sind offenbar vor allem junge Männer nach Gabe der zweiten Dosis betroffen, typischerweise innerhalb von 14 Tagen.[2] Der PRAC betont, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der mRNA-Impfstoffe weiterhin positiv ist.



Einzelne gut dokumentierte Fallserien einer Myokarditis aus Israel und den USA wurden publiziert.[3-6] Ein Bericht beschreibt vier Fälle einer Myokarditis (zwei Fälle nach Comirnaty, zwei Fälle nach Spikevax) bei drei jungen Männern im Alter von 23-36 Jahren und einer 70 Jahre alten Frau.[3] Alle vier Fälle traten nach der zweiten Dosis auf. Eine Fallserie mit 23 Berichten bezieht sich auf männliche US-Militärangehörige im Alter von 20-51 Jahren (mittleres Alter 25 Jahre), davon 20 Fälle nach der zweiten Dosis. Die Zahl der Fälle einer Myokarditis nach Impfung war deutlich höher als die auf Basis der Hintergrundinzidenz erwartete Zahl in den USA (1-22/100.000 Personen pro Jahr). Demnach wurden 0 bis 8 Fälle in der geimpften Population statistisch zufällig erwartet, tatsächlich aber 19 Fälle einer Myokarditis nach zweiter mRNA-Impfung beobachtet.[4] In einer weiteren Publikation haben Marshall et al.[5] sieben Fallberichte einer Myokarditis oder Perimyokarditis bei Jugendlichen im Alter von 14 bis 19 Jahren innerhalb von vier Tagen nach der zweiten Dosis veröffentlicht. Mouch et al.[6] berichteten über sechs Männer (Altersmedian 23 Jahre), die nach der Impfung mit BNT162b2 (Comirnaty) eine Myokarditis entwickelten, davon fünf Patienten nach der zweiten Dosis und ein Patient nach der ersten Dosis. Die Autoren beschrieben den klinischen Verlauf in allen Fällen als mild. In allen Fällen konnten trotz zum Teil umfangreicher Untersuchungen keine alternativen Ursachen wie z. B. eine gleichzeitige Virusinfektion identifiziert werden. Der kurze zeitliche Abstand, die klinischen Gemeinsamkeiten und das Fehlen anderer identifizierbarer Ursachen lassen daher einen Zusammenhang mit der mRNA-Impfung als zumindest möglich erscheinen. Die Patienten in diesen Fallserien erholten sich von den Krankheitssymptomen oder waren auf dem Weg der Besserung.

Bislang fehlen epidemiologische Studien, sodass die Häufigkeit einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach mRNA-COVID-19 Impfung nicht ermittelt werden kann. Allerdings scheint eine Myokarditis nach mRNA-Impfstoffen sehr selten zu sein. Aus den US-Fallserien kann eine Häufigkeit von weniger als 1:100.000 Impfdosen abgeschätzt werden.[2,3] Das israelische Gesundheitsministerium berichtete kürzlich über 121 Myokarditis-Fälle, die innerhalb von 30 Tagen nach einer zweiten Dosis Comirnaty bei 5.049.424 Personen auftraten, was einer grob kalkulierten Häufigkeit von etwa 2,4 Fällen pro 100.000 Personen nach einer zweiten Dosis entspricht. In Israel wurden 95 % der Fälle als mild beschrieben mit einem zumeist kurzen Krankenhausaufenthalt.[7]

In Deutschland wurden bis zum 30.6.2021 insgesamt 173 Fälle einer Myo- und/oder Perikarditis in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang nach Comirnaty bei insgesamt mehr als 54 Millionen verimpften Dosen sowie 31 Fälle nach Spikevax bezogen auf mehr als 6,4 Millionen Impfdosen berichtet. Daraus



ergibt sich derzeit eine Gesamtmelderate in allen Altersgruppen von 0,32 bzw. 0,48 Meldungen einer Myokarditis und/oder Perkarditis auf 100.000 Impfdosen der beiden mRNA-Impfstoffe. Eine Auswertung der SafeVac-2.0-Daten ergab auf Basis der Selbstauskunft der Teilnehmenden im Vergleich zur Spontanerfassung eine Häufigkeit von ca. 2,0 pro 100.000 geimpften Personen im Alter 18-49 Jahren, allerdings basiert diese Berechnung auf wenigen Fällen und muss daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Ein neues Syndrom, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombosen-mit-Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist und das mit Blutungen einhergehen kann, wird sehr selten als schwerwiegende Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen beobachtet, wobei die Thrombosen oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen wie beispielsweise zerebralen Hirnvenen, Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen auftreten. Bei mehreren der betroffenen Patientinnen und Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden Tests nachgewiesen.[8-13] Dieses Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).[14]

Die meisten bisher berichteten TTS-Fälle traten innerhalb von drei Wochen nach Impfung auf. Bislang konnten keine spezifischen Risikofaktoren für die Entstehung von TTS identifiziert werden. TTS ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in einigen Fällen tödlich verlief. Daher ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung wichtig. Entsprechende Informationen werden auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung gestellt (www.pei.de). Zweizeitige Ereignisse eines TTS, d.h. ein weiteres thrombotisches Ereignis mit Thrombozytopenie nach initialer Erholung eines ersten TTS-Ereignisses, sind nicht auszuschließen. Wie lange Anti-PF4-Antikörper bei Patientinnen und Patienten mit TTS nachweisbar sind, ist derzeit nicht bekannt.

Medizinisches Fachpersonal sollte auf erste Anzeichen und Symptome einer Thrombose und/oder Thrombozytopenie achten. Die Geimpften sollten informiert werden, sofort eine Ärztin bzw. einen Arzt aufzusuchen, wenn sie wenige Tage nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, Schmerzen im Bein oder anhaltende Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln. Außerdem sollten alle Personen, die nach der Impfung neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen oder Krampfanfälle aufweisen oder bei denen nach



einigen Tagen auf der Haut Blutergüsse (Petechien) außerhalb der Injektionsstelle der Impfung auftreten, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen.

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria oder COVID-19-Impfstoff Janssen eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. Ebenso sollten Personen, bei denen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, unverzüglich auf eine Thrombozytopenie untersucht werden. Wichtig ist, dass bei Patientinnen und Patienten mit Thrombose und normalen Thrombozytenzahlen oder Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie ohne nachweisbare Thrombose nach Impfung ein frühes Stadium des TTS vorliegen kann. Daher sind in diesen Fällen u.U. wiederholte Untersuchungen auf TTS erforderlich. TTS erfordert ein spezialisiertes klinisches Management. Eine leitliniengerechte Standardtherapie gibt es bislang nicht. In jedem Fall sollten Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) konsultiert werden. Verschiedenste Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Behandlung und Therapie des neuen Syndroms publiziert, darunter die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), die Britische Gesellschaft für Hämatologie sowie die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie.[15-17]

Nachdem erste TTS-Fälle aus Deutschland, Norwegen, Dänemark und Großbritannien nach Vaxzevria publiziert wurden, hat die Brighton Collaboration (BC) eine vorläufige Falldefinition dieses neuen Syndroms veröffentlicht, die insbesondere für die Anwendung in epidemiologischen Studien gedacht ist.[18] Danach ist TTS definiert als Auftreten einer venösen oder arteriellen Thrombose und dem Auftreten einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 150 G/L). Voraussetzung ist, dass eine vorhergehende Heparinexposition ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich dazu haben verschiedene Fachgesellschaften und die US-amerikanischen Centers of Disease Control and Prevention (CDC) zusätzlich den Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern mittels geeignetem ELISA gefordert. Einzelfälle einer Blutung mit Thrombozytopenie, positivem Anti-PF4-Antikörper-Nachweis und positivem aktivierten Plättchenaktivierungstest weisen auf ein mögliches hämorrhagisches TTS ohne Thrombose hin, was in der vorläufigen BC-Falldefinition nicht erfasst wird.

Nach den Meldungen an das Paul-Ehrich-Institut sind aktuell Frauen und Männer aller Altersgruppen von TTS betroffen, wobei sich in den vergangenen Wochen der prozentuale Anteil der Männer an der Gesamtzahl der TTS Fälle erhöht hat. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung beziehen sich 42 % der Meldungen auf Männer



und 58 % auf Frauen. Im Vergleich dazu betrafen im letzten Sicherheitsbericht vom Juni 2021 noch 66 % der TTS-Meldungen Frauen und 34 % Männer.

Die sehr seltene, gleichwohl schwerwiegende Nebenwirkung eines TTS ist stets im Kontext des nachgewiesenen Nutzens der Impfung, nämlich Schutz vor schweren und tödlichen COVID-19-Erkrankungen, zu sehen. Wie in einer Analyse der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) gezeigt wurde, nimmt der individuelle Nutzen der Impfung mit steigendem Alter und steigenden Infektionszahlen zu.[19]

Im Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria wurden Fälle einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP)/Thrombozytopenie mit und ohne Blutungen berichtet, darunter auch vereinzelte Fälle mit Hirnblutungen. Thrombozytopenie ist als Nebenwirkung in der Produktinformation genannt. In einer schottischen Studie wurde für Vaxzevria ein leicht erhöhtes Risiko für idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) gefunden.[20]

Es sind mehr Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach Vaxzevria in Deutschland gemeldet worden, als aufgrund der Anzahl geimpfter Personen zufällig erwartet würde, was auf ein Risikosignal hinweist. Aufgrund der Meldungen aus Deutschland und anderen Ländern hat der PRAC beschlossen, einen entsprechenden Warnhinweis in die Produktinformation aufzunehmen.[21]

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit beiden mRNA-Impfstoffen[22,23] sowie nach Impfung mit beiden Vektorimpfstoffen berichtet. Das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die beiden COVID-19-mRNA-Impfstoffe sowie Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese ist auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts dargestellt.[24]

VERIMPFTE COVID-19-IMPFSTOFFE

In Tabelle 1 sind die bis zum 30.06.2021 in Deutschland verimpften Dosen der COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe nach den Angaben des Robert Koch-Instituts aufgeführt. 30.986.128 Menschen sind bereits vollständig geimpft.



Tabelle 1: Bis zum 30.06.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich)

Impfstoff	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis
Comirnaty	54.898.640	31.051.466	23.847.174
Spikevax	6.471.052	3.703.520	2.767.532
Vaxzevria	11.570.155	9.130.388	2.439.767
COVID-19- Impfstoff Janssen*	1.931.655	(1.931.655)	1.931.655
GESAMT	74.871.502	43.885.374	30.986.128

*Bei dem COVID-19-Impfstoff Janssen besteht das Impfschema aus einer Dosis, daher werden die mit diesem Impfstoff geimpften Personen als vollständig geimpft gezählt.

VERDACHTSFALLMELDUNGEN UND MELDERATEN VON NEBENWIRKUNGEN UND IMPFKOMPLIKATIONEN

Bis zum 30.06.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 106.835 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,4 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,1 pro 1.000 Impfdosen.

In Tabelle 2 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 30.06.2021 in Deutschland für die verschiedenen, bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.



Tabelle 2: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 30.06.2021

Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	Schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	49.735	5.781 (11,6 %)	0,9	0,1
Spikevax	14.153	629 (4,4 %)	2,2	0,1
Vaxzevria	39.398	3.899 (9,9 %)	3,4	0,3
COVID-19-Impfstoff Janssen	3.061	125 (4,1 %)	1,6	0,1
Impfstoff unbekannt	488	144 (29,5 %)		
GESAMT	106.835	10.578 (9,9 %)	1,4	0,1

Eine Differenzierung der Verdachtsfallmeldungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt.

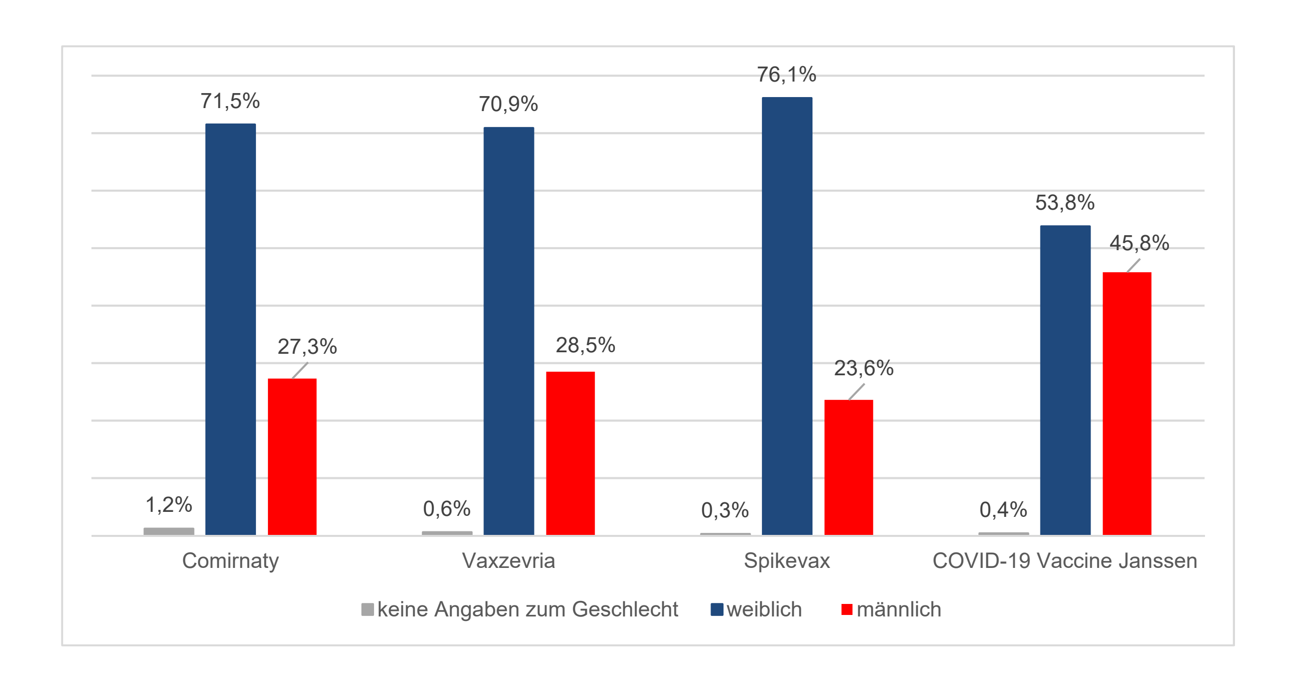
Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere Ereignisse umfassen. Beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Lokalreaktion.



GESCHLECHTERVERTEILUNG DER VERDACHTSFALLMELDUNGEN

In Abbildung 1 ist die prozentuale Geschlechterverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen



JUGENDLICHE ZWISCHEN 12 UND 15 JAHREN

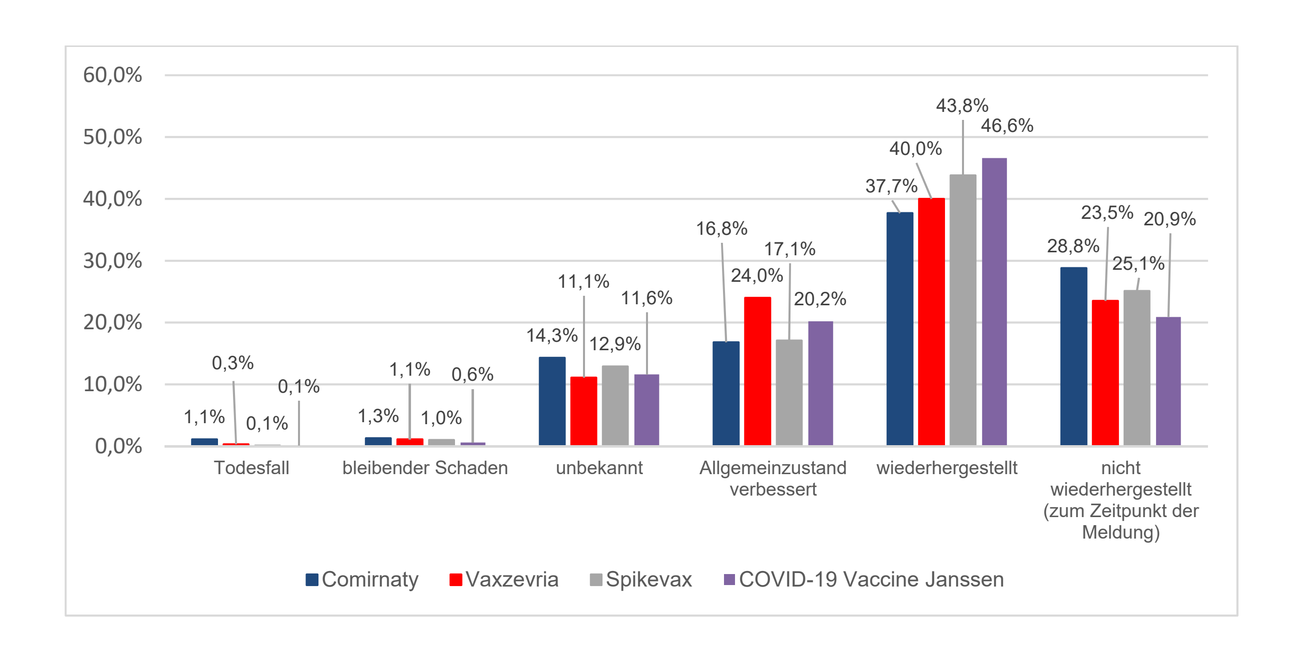
Seit dem 31.05.2021 ist Comirnaty für die Impfung von 12- bis 15-Jährigen zugelassen. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bisher 24 Nebenwirkungsmeldungen bei Jugendlichen bis 15 Jahre. Gemeldet wurden fast ausschließlich Lokalreaktionen und bekannte Allgemeinreaktionen. In zwei Fällen war eine stationäre Behandlung erforderlich. In dem einen Fall aufgrund von Übelkeit und Erbrechen und in dem anderen Fall aufgrund grippeähnlicher Beschwerden.



AUSGANG DER GEMELDETEN REAKTIONEN

In Abbildung 2 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Abbildung 2: Ausgang der gemeldeten Reaktionen in Prozent aller gemeldeten Ereignisse zu einem Impfstoff, dargestellt für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe



HÄUFIG GEMELDETE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

Die gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach Meldehäufigkeiten in Abbildung 3 dargestellt.



Abbildung 3: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Comirnaty (BioNTech/Pfizer) und dem COVID-19-Impfstoff Janssen; prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

Dyspnoe
Wärmegefuehl
Tachykardie
Schwellung an der Injektionsstelle
Paraesthesie
Lymphadenopathie
Ausschlag
Übelkeit
Lokale Reaktion
Unwohlsein
Gliederbeschwerden
Grippeähnliche Erkrankung
Schwindelgefühl
Schüttelfrost
Myalgie
Fieber
Reaktion an der Impfstelle
Kopfschmerzen
Ermüdung
Schmerzen an der Injektionsstelle
0,0 2,0 4,0 6,0 8,0 10,0 12,0 14,0
% aller berichteten Impfreaktionen pro Impfstoff
COVID-19 Vaccine Janssen Spikevax Vaxzevria Comirnaty

(x-Achse: Anteil in Prozent der Gesamtmeldungen pro Impfstoff)



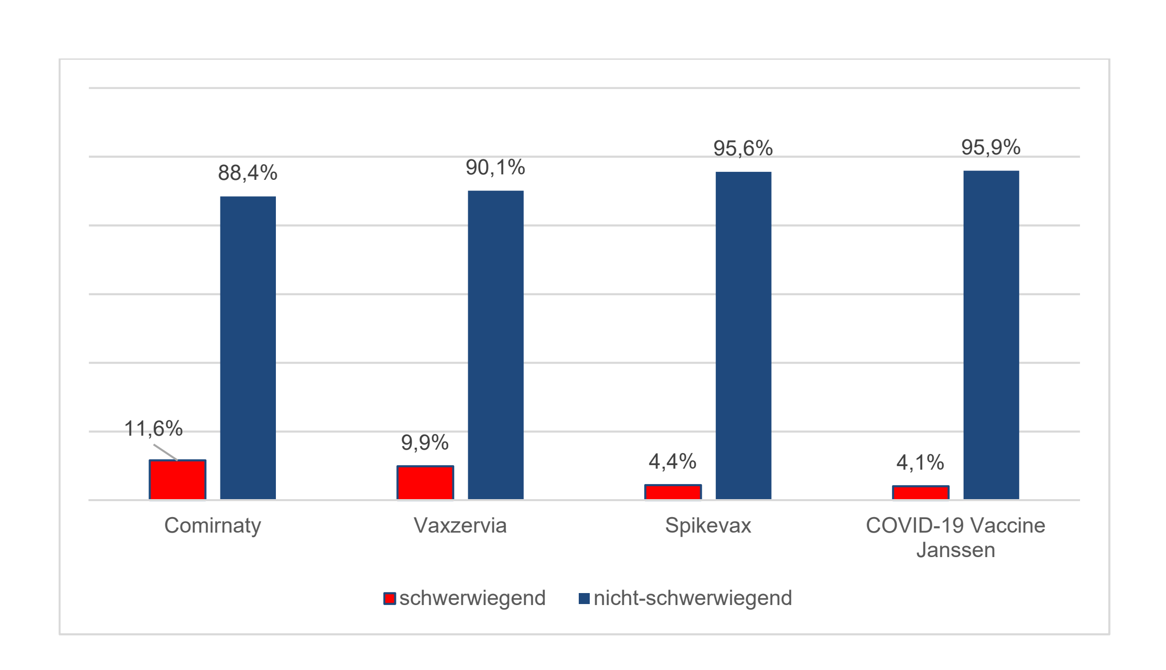
SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

In 10.578 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet.

Als schwerwiegende Reaktionen gelten solche, bei denen dann Personen im Krankenhaus behandelt werden oder Reaktionen, die als medizinisch bedeutsam eingeordnet wurden. 5.781 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 629 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit Spikevax (ehemals COVID-19-Impfstoff Moderna), 3.899 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria und 125 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen auf. In 144 Verdachtsfällen wurde der Name des Impfstoffs nicht angegeben. In 1.028 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

In Abbildung 4 sind die Anteile schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

Abbildung 4: Anteil der gemeldeten schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe (Zeitraum 27.12.2020 – 30.06.2021)





UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Vom Paul-Ehrlich-Institut wurden ausgewählte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet.

Myokarditis und/oder Perikarditis

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, die sich mit Brustschmerzen, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzversagen äußern kann. Sie kann bei Kindern und Erwachsenen auftreten und ist bei jungen Männern häufiger als bei jungen Frauen. Die diagnostische Abklärung kann kardiale Biomarker wie Troponin, NT-proBNP und Serumkreatininkinase, EKG, Echokardiografie, kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie und Endomyokardbiopsie (diagnostischer Goldstandard) umfassen. Ätiologisch kommen Infektionen (am häufigsten viral), Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis) und Medikamente (z. B. einzelne Zytostatika) oder Toxine in Betracht. In den meisten Fällen bildet sich die akute Myokarditis innerhalb kurzer Zeit von alleine oder mit Hilfe medikamentöser Behandlung und körperlicher Schonung schnell zurück.[25,26] Komplikationen können anhaltende kardiale Dysfunktion und dilatative Kardiomyopathie sein.

Über eine Myokarditis in Zusammenhang mit COVID-19 wurde in Fallberichten und Fallserien berichtet.[27]

Die Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels. Männer zwischen 20 und 50 Jahren scheinen das höchste Risiko für eine Perikarditis zu haben. Die Diagnose einer akuten Perikarditis wird gestellt, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: 1. Perikardialer Brustschmerz, 2. perikardiales Reiben bei der Auskultation, 3. EKG-Veränderungen, 4. perikardialer Erguss. Die Ätiologie bleibt bei 40-85 % der Patienten mit Perikarditis unbekannt, kann aber infektiös (am häufigsten viral, weniger häufig bakteriell), autoimmun oder neoplastisch sein. Sie kann selbstlimitierend sein oder durch Perikarderguss und Verengung (Tamponade) kompliziert werden.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden seit Beginn der COVID-19-Impfungen am 27.12.2020 insgesamt 228 Fälle gemeldet, in denen die Diagnose einer Peri-, Perimyo- und/oder Myokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung gegen COVID-19 gestellt wurden. Die Tabelle zeigt die Anzahl der Fälle nach Impfstoff. Die Mehrzahl der Meldungen bezog sich auf Perimyo- oder Myokarditiden (92,5%). Eine isolierte Perikarditis wurde in 17 Fällen berichtet.



Tabelle: 3: Übersicht der Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19-Impfstoffen

	Männer			Frauen		
Impfstoff	Fälle gesamt	Perikardit is	Myokarditis oder Peri-myokarditis	Fälle gesamt	Perikardit is	Myokarditis oder Peri-myokarditis
Comirnaty*	98	3	95	73	10	63
Spikevax	24	1	23	8	0	8
Vaxzevria	9	1	8	12	1	11
COVID-19-Impfstoff Janssen	1	1	0	0	0	0
Corona-Impfstoff (nnb)	1	0	1	0	0	0
Gesamt*	133	6	127	93	11	82

*Angaben zum Geschlecht fehlten bei zwei Personen mit Myokarditis nach Comirnaty Impfung; nnb: nicht näher bestimmt

Neun Personen (sechs Männer im Alter von 90, 80, 71, 59 und 56 Jahren und drei Frauen im Alter von 84, 67 und 64 Jahren), bei denen unter anderem eine Peri-/ Myokarditis diagnostiziert wurden, sind in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang von 1 Tag bis 50 Tagen nach Impfung mit Comirnaty verstorben. Bei einer Person fehlen die Angaben zum Alter und Geburtsdatum, sodass eine mögliche Doppelmeldung nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Das Paul-Ehrlich-Institut sieht keinen Zusammenhang mit der Impfung, da bei allen neun Personen bereits vor der Impfung Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestanden, die als Todesursache in Frage kommen.

In 137 Fällen war der Ausgang der gesundheitlichen Beschwerden nicht berichtet worden oder zum Zeitpunkt der Meldung nicht bekannt. In den übrigen 82 Fällen war der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung als wiederhergestellt oder deutlich gebessert berichtet worden.

In 53 Fällen sind zum Zeitpunkt der Auswertung auch auf Nachfragen keine weiterführenden Informationen zur Diagnostik bekannt, mit denen die Diagnose



durch entsprechende bildgebende Untersuchungen bestätigt werden konnte. Zumeist fehlen auch Angaben zu Begleiterkrankungen und Begleitmedikation.

Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf die mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und Spikevax). Eine Darstellung der Meldungen einer Peri-/ Myokarditis nach Comirnaty entsprechend Alter und Geschlecht findet sich in Tabelle 4. Die Daten zeigen, dass die meisten Meldungen junge Männer im Alter zwischen 16 bis 29 Jahren betreffen. Soweit Informationen zur Impfdosis mitgeteilt wurden, war überwiegend die zweite Dosis betroffen.

Tabelle 4: Meldungen einer Perikarditis und Perimyo-/ Myokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit Comirnaty bzw. Spikevax nach Alter und Dosis

	Comirnaty				Spikevax			
	Gesamt	Impfdosis			Gesamt	Impfdosis		
Altersgruppe		k.A.	1. Dosis	2. Dosis	Alle	k.A.	1. Dosis	2. Dosis
k.A.	6	0	3	3	0	0	0	0
16 - 17 Jahre	4	0	0	4	0	0	0	0
18 - 29 Jahre	39	10	10	19	19	5	3	11
30 - 39 Jahre	37	14	14	9	4	1	1	2
40 - 49 Jahre	25	12	4	9	2	1	0	1
50 - 59 Jahre	25	16	3	6	3	1	0	2
60 - 69 Jahre	20	14	1	5	0	0	0	0
70 - 79 Jahre	10	3	5	2	1	0	0	1
älter als 80 Jahre	7	3	2	2	2	0	1	1
Summe	173	72	42	59	31	8	5	18

In der Altersgruppe 12 bis 15 Jahren sind bisher keine Verdachtsmeldungen einer Perikarditis oder Peri-/ Myokarditis berichtet worden.

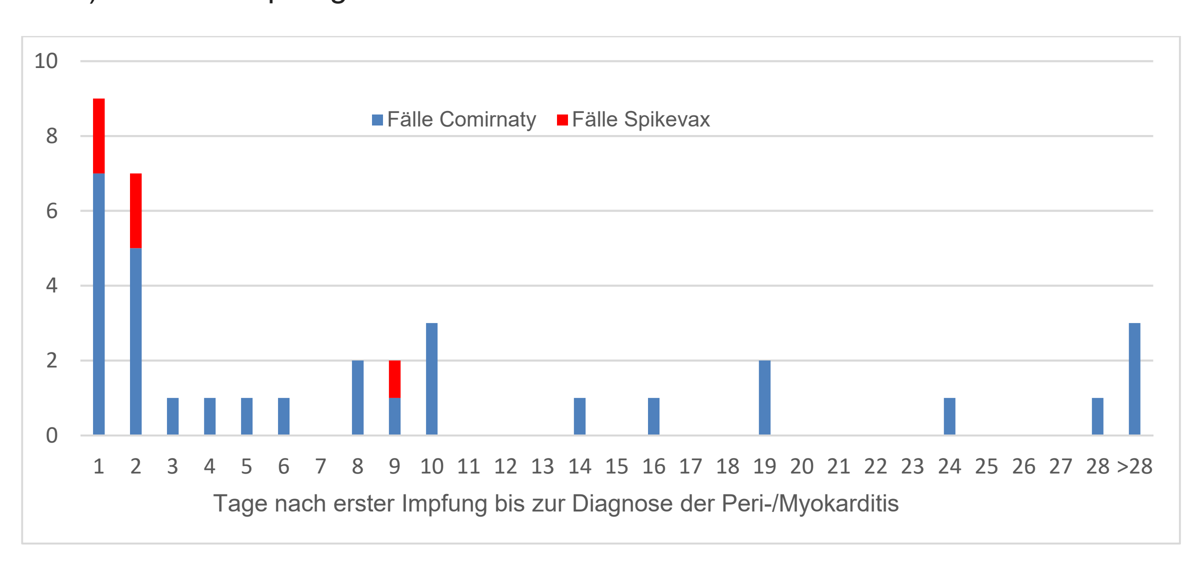
In der nachfolgenden Abbildung 5 a-b ist der Zeitpunkt der Diagnose einer Peri-/ Myokarditis nach Impfung mit den beiden mRNA-COVID-19-Impfstoffen für die



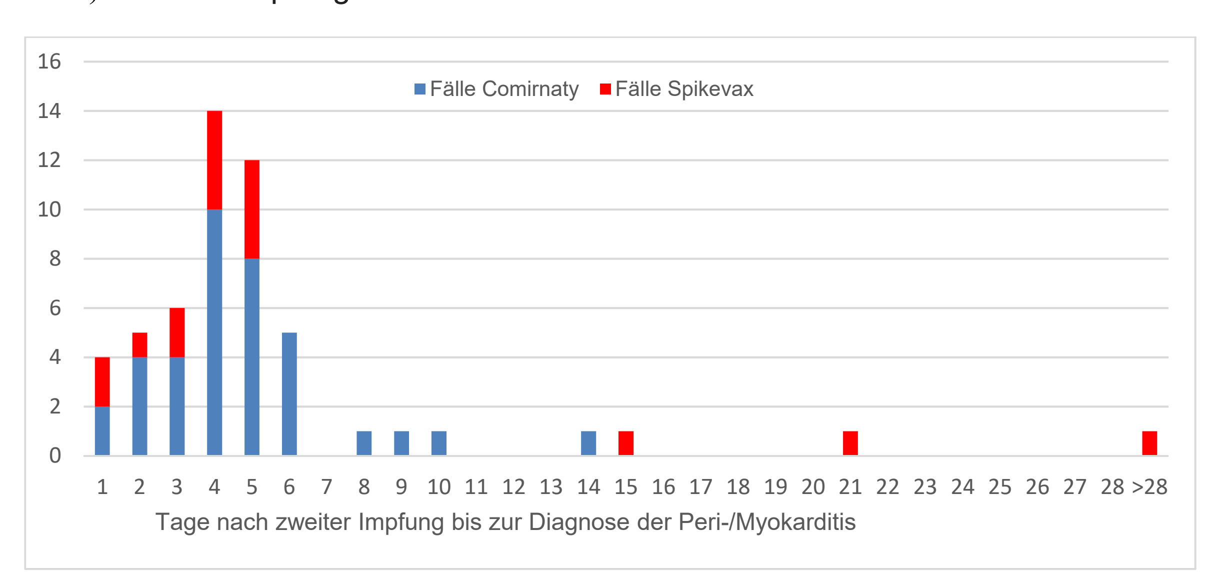
Meldungen dargestellt, für die die Information zum zeitlichen Abstand erster Symptome nach Impfung mitgeteilt wurde.

Abb. 5 a-b: Zeitintervall bis zur Diagnose der Peri-/ Myokarditis nach 1. bzw. 2. Impfung. Tag 1 entspricht dem Tag der Impfung

a) nach 1. Impfung



b) nach 2. Impfung



Erkennbar ist nach erster Impfung ein Peak am Tag der Impfung und am Tag nach der Impfung, während nach zweiter Impfung ein Peak an den Tagen 4 und 5 erkennbar ist. Ein solches Muster weist auf einen sehr engen zeitlichen



Zusammenhang zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome hin. Nach 7 bis 10 Tagen ist ein Plateau zu sehen, das vermutlich die Hintergrundinzidenz wiederspiegelt.

Sofern der aktuelle Gesundheitszustand abschließend bekannt war oder berichtet wurde, hatten sich die Symptome innerhalb weniger Tage deutlich gebessert oder waren wieder ganz verschwunden. Die meisten der berichteten Fälle, die sich in ärztliche Behandlung begaben, sprachen gut auf Medikamente und Ruhe an und hatten eine prompte Besserung

Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)

<u>TTS nach Vaxzevria</u>

Eine Auflistung der Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Alters- und Geschlechterverteilung der TTS-Fälle nach Impfung mit Vaxzevria

	Frauen	Männer
Alter	Anzahl TTS-Fälle (Todesfälle)	Anzahl TTS-Fälle (Todesfälle)
Bis 19 Jahre	1	1
20-29 Jahre	10	13 (1)
30-39 Jahre	8 (1)	17 (4)
40-49 Jahre	21 (5)	6 (1)
50-59 Jahre	18 (2)	4
60-69 Jahre	21 (4)	12 (3)
70-79 Jahre	11 (2)	6 (1)
80+	3	1
Alter unbekannt	1	3
Gesamt	94 (14)	63 (10)

Das Durchschnittsalter der Personen betrug 49,5 Jahre. Hirnvenenthrombosen wurden bei mehr als der Hälfte der TTS-Patientinnen und -Patienten festgestellt. Tödliche Verläufe waren überwiegend mit Hirnvenenthrombosen und Hirnblutung als Komplikation einer Hirnvenenthrombose assoziiert. Die Häufigkeit tödlicher Verläufe bei Personen, die eine Hirnvenen-/ Sinusvenenthrombose entwickelten, ist mit 28,3 % höher als in der Literatur für ungeimpfte Personen beschrieben (3 %).[28]

110 Berichte entsprechen der Falldefinition des CDC eines TTS: a) Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation wie Sinusvenenthrombose, Mesenterial-, Pfortader- oder Milzvenenthrombose und Thrombozytopenie (< 150 G/L) oder



b) Thrombozytopenie und Thrombose wie Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose und Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern.

Weitere Lokalisationen des TTS waren Lungenembolie, venöse Thrombosen im Mesenterialgebiet einschließlich Lebervenenthrombosen und Pfortader-, Mesenterialvenenthrombosen sowie tiefe Beinvenenthrombosen. Ein Fall eines TTS trat nach zweiter Impfung auf. Unter Berücksichtigung der Vaxzevria-Impfdosen ergibt sich eine Gesamtmelderate von 1,35 Fällen eines TTS auf 100.000 Erstimpfungen mit Vaxzevria. Allerdings stellt diese Melderate vermutlich eine Unterschätzung des Risikos dar, da nicht alle Fälle eines TTS gemeldet werden (Dunkelzifferrate) bzw. ohne Angabe der Thrombozytenzahl gemeldet werden. Diese Meldungen werden zwar vom Paul-Ehrlich-Institut nachverfolgt, was aber zu einer deutlichen Verzögerung der Klassifizierung der Meldung als TTS führt. Außerdem beträgt die Zeit zwischen Impfung, Auftreten erster Symptome, Krankenhauseinweisung und Meldung ans Paul-Ehrlich-Institut zuweilen mehrere Wochen.

Trotz der Limitierungen weisen die Spontanmeldungen darauf hin, dass TTS alle Altersgruppen und beide Geschlechter betrifft. Bedauerlicherweise lässt sich derzeit keine aktuelle alters- und geschlechtsstratifizierte Melderate eines TTS errechnen, da diese Informationen im Rahmen des Impfquotenmonitorings im Bereich der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte erst später zur Verfügung stehen werden.

TTS nach COVID-19 Vaccine Janssen

Nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff Janssen wurden sechs Fälle eines TTS bei fünf Männern und einer jungen Frau berichtet. Ein Mann verstarb an einer Hirnblutung in Folge einer Sinusvenenthrombose. Vier Meldungen entsprechen der TTS-Falldefinition des CDC. Die Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie beträgt derzeit 0,31 Fälle auf 100.000 Impfungen. Da erst kürzlich mit der Impfung des COVID-19-Impfstoffes Janssen begonnen wurde, ist die Melderate mit Vorsicht zu interpretieren. Auch ist ein Vergleich mit Vaxzevria derzeit nicht als valide anzusehen.



Tabelle 6: Alters- und Geschlechterverteilung der TTS-Fälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen

	Frauen	Männer
Alter	Anzahl TTS-Fälle (Todesfälle)	Anzahl TTS –Fälle (Todesfälle)
< 30 Jahre	0	1
30-39 Jahre	1	3 (1)
40-49 Jahre	0	1
50+-	0	0
Gesamt	1	5 (1)

Comirnaty

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 12 Fälle einer Thrombose und Thrombozytopenie nach Comirnaty bei jeweils sechs Frauen und sechs Männern im Alter zwischen 28 und 99 Jahren (mittleres Alter 73,8 Jahre) berichtet. In keiner Meldung wurde das Ergebnis einer Anti-PF4-Antikörpertestung mitgeteilt, zumeist fehlen auch Angaben zur Thrombozytenzahl. In einem Fall wurde ein negativer HIPA-Test (Heparin-induzierter Plättchenaktivierungstest) berichtet, was als isolierter Befund ein TTS nicht ausschließt. In zwei Fällen wurde eine Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation gemeldet (jeweils Sinusvenenthrombose, davon ein Fall ohne Bestätigung der Thrombozytopenie). In vier Fällen ist die Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie vermutlich auf die Begleit- bzw. Grunderkrankung oder die Begleitmedikation zurückzuführen. Auf der Basis der derzeit vorliegenden wenigen Informationen kann in keinem Fall ein TTS bestätigt werden Das Paul-Ehrlich-Institut wird die Fälle sorgfältig weiter recherchieren.

Spikevax

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung von Spikevax wurde dem Paul-Ehrlich-Institut ein Fall einer Thrombose mit parallel festgetsellter Thrombozytopenie nach Spikevax berichtet. Auch in diesem Fall fehlen wesentliche Informationen, sodass eine Beurteilung nicht möglich ist. Ein Fall eines wahrscheinlichen TTS wurde aus den USA nach Impfung mit Spikevax berichtet.[29] Es ist also nicht ausgeschlossen, dass Einzelfälle eines TTS auch nach Verimpfung von mRNA-Impfstoffen auftreten könnten.



Thrombosen

Meldungen über arterielle oder venöse Thrombosen, in denen keine Thrombozytopenie mitgeteilt wurde, werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst. Insgesamt wurden Thrombosen nach allen vier Impfstoffen sehr selten berichtet. Ob die Unterschiede der Melderaten tatsächlich auf ein unterschiedliches Risikoprofil der COVID-19-Impfstoffe hindeuten oder auf erhöhte Aufmerksamkeit und vermehrte Meldung, lässt sich derzeit nicht beurteilen.

Der Anteil der Lungenembolien an der Gesamtzahl der berichteten Thrombosen variierte zwischen 22,3 % für Vaxzevria und 39,1 % für den COVID-19-Impfstoff Janssen.

Tabelle 7: Übersicht über Meldungen einer Thrombose nach COVID-19-Impfstoffen sowie der Meldungen mit tödlichem Ausgang in Klammern

	Comirnaty (Todesfälle)	Spikevax (Todesfälle)	Vaxzevria (Todesfälle)	COVID-19-Impfstoff Janssen (Todesfälle)
Alter				
Bis 19 Jahre	10	1	4(1)	1
20-29 Jahre	23 (1)	3	52	
30-39 Jahre	53 (3)	7	100 (5)	1
40-49 Jahre	86 (4)	4	111 (4)	2 (1)
50-59 Jahre	152 (18)	18	182 (3)	6 (1)
60-69 Jahre	131 (18)	12 (3)	245 (16)	8 (2)
70-79 Jahre	214 (33)	22	170 (11)	3
80+	355 (63)	28 (2)	46 (7)	1
Alter unbekannt	52 (3)	1	33 (1)	1
Gesamt	1076 (143)	96 (5)	943 (48)	23 (4)
Mittelwert Alter (Jahren)	67,9	65,1	57,3	58,1
Melderate pro 100.000 Impfdosen	2,0	1,5	8,1	1,2



Blutungen

In Tabelle 8 werden die Meldungen einer klinisch relevanten Blutung dargestellt. Meldungen eines TTS mit Blutung wurden nicht einbezogen.

Tabelle 8: Berichtete Blutungsepisoden nach COVID-19-Impfstoffen

Alter	Comirnaty (Todesfälle)	Spikevax (Todesfälle)	Vaxzevria (Todesfälle)	COVID-19-Impfstoff Janssen (Todesfälle)
Bis 19 Jahre	4		7	1
20-29 Jahre	34	6	78	
30-39 Jahre	51	5	142 (2)	
40-49 Jahre	35	8	143 (1)	
50-59 Jahre	58 (2)	10	168 (2)	
60-69 Jahre	34 (4)	4	121 (4)	1
70-79 Jahre	32 (7)	3	45 (1)	
80+	86 (16)	7 (2)	11 (2)	
Alter unbekannt	22 (2)		12	
Gesamt	356 (31)	43 (2)	727 (12)	2
Mittelwert Alter (Jahren)	65,7	62,9	53;0	

In der überwiegenden Mehrzahl der gemeldeten Fälle ist keine Information zu Thrombozytenwerten vorhanden. Bei Blutungsereignissen, die über unmittelbare Lokalreaktionen kurz nach der Impfung hinausgehen, ist es wichtig, die Thrombozytenzahl zu untersuchen und zu berichten, um frühzeitig eine mögliche Thrombozytopenie zu erkennen.

Die oben dargestellten Blutungen umfassen auch Meldungen über Zyklusstörungen z.B. starke Menstruationsblutung, vaginale Blutung, Zwischenblutungen aber auch Dysmenorrhoe und postmenopausale Blutungen, die in der nachfolgenden Tabelle 9 getrennt dargestellt werden. Aufgrund der Spontanmeldungen und unter Berücksichtigung der Impfquote wird derzeit kein Risikosignal gesehen.



Tabelle 9: Ausgewählte Meldungen von Zyklusstörungen, die mit Blutungen einhergingen

Alter in Jahren	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Bis 20			1	
20 -29	7		13	
30 -39	12	2	33	
40 -49	13	2	29	
50 -59	9		9	
Über 60	2		1	
Unbekannt	2			
Gesamt	45	4	86	0

Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 30.06.2021 wurden 362 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration [30] (BC)-Level 1–4 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, Level 4 sind Meldungen eines Verdachts auf Anaphylaxie mit unvollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik). Die Personen waren zwischen 17 und 98 Jahren alt. Betroffen waren 53 Männer und 308 Frauen. Bei einer Person wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt. Die Zahl der bewerteten anaphylaktischen Reaktionen ist gemäß der Definition der Brighton Collaboration und bezogen auf den jeweiligen Impfstoff und die Dosis in der Tabelle10 dargestellt.



Tabelle 10: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoff und Dosis

Impfstoff	**Comirnaty**			**Spikevax**			**Vaxzevria**		**Janssen**	**k. A.**	**Gesamt**
Dosis	**1**	**2**	**k. A.**	**1**	**2**	**k. A.**	**1**	**2**	**1**	**1**	
BC-Level 1	65	22*	1	8	3*	0	25	1	0	1	126
BC-Level 2	50	18	4	1	1*	0	13	1	2	0	90
BC-Level 3	6	1	0	1	0	0	0	0	0	0	8
Gesamt BC-Level 1–3	121	41	5	10	4	0	38	2	2	1	**224**
BC-Level 4	80	18*	3	15	0	2	15	0	5	0	138
Gesamt BC-Level 1–4	201	59*	8	25	4*	2	53	2	7	1	**362**

* Drei Personen mit anaphylaktischer Reaktion nach „zweiter“ Comirnaty-Impfdosis (zweimal BC-Level 1, einmal BC-Level 4) und zwei Personen mit anaphylaktischer Reaktion nach „zweiter“ Gabe Spikevax (einmal BC-Level 1 und einmal BC-Level 2) hatten als erste Impfdosis eine Vaxzevria Impfdosis erhalten (heterologes Impfschema).

Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI

Die Anzahl der AESI nach Impfstoffgabe sowie der Vergleich mit der aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwarteten Anzahl (O/E-Analyse, siehe Methodik im Anhang) ist in Tabelle 10 dargestellt. Ein erhöhtes O/E (rot gekennzeichnet) weist darauf hin, dass eine größere Anzahl Berichte einer bestimmten Erkrankung nach der Verabreichung des jeweiligen Impfstoffs gemeldet wurden, als statistisch zufällig in der geimpften Population zu erwarten gewesen wäre. Die O/E-Analyse kann auf ein Risikosignal hinweisen. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen.

In die Berechnung von O/E sind Meldungen bis zum 30.06.2021 mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (Time-To-Onset, TTO) eingegangen.

Die Analyse weist auf ein Signal für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Thrombozytopenie/Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP) nach Vaxzevria hin, wobei Thrombozytopenie bereits als Nebenwirkung in der Produktinformation aufgeführt ist. Eine alters-und geschlechtsspezifische Analyse



wäre für GBS als unbekannte Nebenwirkung wünschenswert, um das Signal weiter validieren zu können. Allerdings sind derzeit keine alters- und geschlechtsspezifischen Impfquoten verfügbar.

Für alle anderen aufgeführten Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Analyse kein Signal, dies gilt auch für Fazialisparese. In klinischen Prüfungen vor der Zulassung waren einzelne Fälle einer Fazialisparese bei beiden mRNA-Impfstoffen aufgefallen, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit den Impfstoffen hergestellt werden konnte.

Tabelle 11: Observed-versus-Expected-Analyse

Standard Morbidity Ratio (SMR), Analyse mit Fallzahlen und Impfungen bis 30.06.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Thrombozytopenie wurden Meldungen einer Thrombozytopenie ohne Thrombose berücksichtigt.

AESI	Hintergrund-inzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-CII)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	N Fälle Comirnaty	SMR 95 % CI Comirnaty	N Fälle Spikevax	SMR 95 % CI Spikevax	N Fälle Vaxzevria	SMR 95 % CI Vaxzevria	N Fälle Janssen	SMR 95 % CI Janssen
ADEM	6,14 (6,00–6,29)[1]	14	3	0,02 (0,005-0,07)	0	-	2	0,13 (0,02-0,47)	0	-
		30	3	0,01 (0,002-0,03)	0	-	2	0,06 (0,007-0,22)	0	-
Akuter Myokardinfarkt	334,7[2]	14	85	0,012 (0,010-0,015)	3	0,004 (0,0007-0,01)	46	0,03 (0,02-0,04)	2	0,008 (0,001-0,029)
		30	96	0,006 (0,005-0,008)	6	0,003 (0,001-0,007)	54	0,017 (0,013-0,022)	2	0,004 (0,0005-0,014)
Arthritis	580,30 (558,87-602,55)[3]	14	28	0,002 (0,0015-0,003)	5	0,003 (0,001-0,008)	21	0,009 (0,006-0,01)	0	-
		30	29	0,001 (0,0007-0,002)	5	0,002 (0,0005-0,004)	22	0,004 (0,002-0,006)	0	-
Enzephalitis	59,4 (52,86-66,75)[3]	14	11	0,009 (0,004-0,02)	0	-	18	0,07 (0,04-0,11)	1	0,02 (0,0007-0,13)
		30	11	0,004 (0,002-0,007)	0	-	18	0,03 (0,02-0,05)	1	0,01 (0,0003-0,06)
Fazialisparese	25,2 (21,7-28,7)[4]	14	9	0,02 (0,008-0,03)	9	0,14 (0,07-0,27)	36	0,32 (0,23-0,45)	0	-
		30	11	0,01 (0,005-0,02)	12	0,09 (0,05-0,16)	49	0,20 (0,15-0,27)	2	0,05 (0,006-0,18)
GBS	1,77 (1,70–1,84)[5]	14	21	0,56 (0,35-0,86)	4	0,91 (0,25-2,33)	30	3,82 (2,58-5,46)	1	0,76 (0,02-4,25)
		30	25	0,31 (0,20-0,46)	5	0,53 (0,17-1,24)	49	2,91 (2,16-3,85)	4	1,42 (0,39-3,65)
Lungenembolie	81 (72–90)[6]	14	162	0,10 (0,08-0,11)	21	0,11 (0,07-0,16)	123	0,35 (0,20-0,41)	5	0,08 (0,03-0,20)
		30	208	0,06 (0,05-0,07	25	0,06 (0,04-0,09)	160	0,21 (0,18-0,25)	6	0,05 (0,02-0,10)
Thrombozytopenie/ ITP	2,92 (2,83-3,01)[7]	14	45	0,73 (0,53-0,98)	7	0,97 (0,39-1,99)	87	6,72 (5,38-8,29)	1	0,46 (0,01-2,58)
		30	70	0,53 (0,41-0,67)	9	0,58 (0,27-1,10)	123	4,43 (3,68-5,29)	1	0,22 (0,005-1,20)

[1] ADVANCE Project: Williame et al. 2021 Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. Drug Safety (2021) 44:383–395. https://doi.org/10.1007/s40264-020-01031-1*/



[2]Keller K (2019) Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany. International journal of cardiology 287:132-138
[3] ACCESS Projekt (BIPS 2017)
[4] Katusic et al. 1986 Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol 20: 622-627.[5] Levison et al. 2019 Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. Clinical Epidemiology 11 275–283 [6]Delluc et al. 2016 Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. Thromb Haemost 2016; 116: 967–974.[7]Moulis G et al. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 124(22):3308-15.

Thrombozytopenie/ITP

Dargestellt werden im Folgenden die Fälle einer Thrombozytopenie/ITP (ohne dokumentierte Thrombose)

Tabelle 12: Alters- und Geschlechterverteilung der Thrombozytopenie-Fälle nach COVID-19-Impfung

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	COVID-19-Impfstoff Janssen
Alter	Anzahl Fälle Thrombozytopenie (Todesfälle)	Anzahl Fälle Thrombozytopenie (Todesfälle)	Anzahl Fälle Thrombozytopenie (Todesfälle)	Anzahl Fälle Thrombozytopenie (Todesfälle)
Bis 19 Jahre	1		4	
20-29 Jahre	6		11	
30-39 Jahre	9		21 (2)	
40-49 Jahre	9		22 (2)	
50-59 Jahre	14 (1)	2	42	
60-69 Jahre	11	2	35	1
70-79 Jahre	11	4	21	
80+	27 (2)	1	2	
Alter unbekannt	8	1	4	
Gesamt	96 (3)	10	162 (4)	1
MW Alter (Jahren)	61,4	66,0	51,5	62

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das GBS ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit der Folge einer aufsteigenden Lähmung. In den meisten Fällen bildet sich die Symptomatik zurück. Allerdings kommt es bei



manchen Patienten zu einem verlängerten Krankheitsverlauf, neurologischen Restsymptomen oder relevanten bleibenden Schädigungen. Auch Todesfälle können vorkommen. Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ist eine seltene Variante des GBS und ist charakterisiert durch Ataxie (Störung der Bewegungs-koordination), Augenmuskellähmung und Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

Bis zum 30.06.2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 51 Fälle eines GBS sowie drei Fälle eines MFS nach Impfung mit Vaxzevria (COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) gemeldet. In fünf Fällen wurde über einen eventuell konkurrierenden Auslöser des GBS im Sinne einer infektiösen Genese berichtet. Die Erstsymptome traten im Mittel 14,6 Tage (Median: 14 Tage) nach der Impfung auf. Bei den geimpften Personen handelt es sich um 30 Frauen und 24 Männer im Alter zwischen 32 und 93 Jahren (im Mittel 56 Jahre; Median 57 Jahre). 23 Personen waren älter als 60 Jahre. In zwei Fällen war das Alter der geimpften Person nicht bekannt. Eine intensivmedizinische Behandlung war bei sechs Patienten aufgrund eines stark progredienten Krankheitsverlaufs erforderlich. Vier dieser Patienten mussten invasiv beatmet werden. In zwei Fällen war der Ausgang tödlich und in zwei Fällen zum Berichtszeitpunkt noch unbekannt. Bei einer Patientin stabilisierte sich nach etwa sechs Wochen allmählich die Atemfunktion bei fortbestehender Tetraplegie und schlechtem Ansprechen auf eine Therapie mit Immunglobulinen. Bei einer weiteren Patientin wurde eine Besserung nach Plasmapherese berichtet. In einem weiteren Fall musste ein Patient bei fulminantem Krankheitsverlauf, bestehender Dyspnoe und verminderter Vitalkapazität kurzfristig nichtinvasiv beatmet werden. In diesem Fall konnte bei zunehmendem Befund einer Myelopathie die Diagnose eines GBS zwar nicht ausgeräumt werden, allerdings wurden zum Zeitpunkt der Meldung zwei unterschiedliche Manifestationen diskutiert.

Nach Impfung mit Comirnaty wurden 27 Fälle eines GBS sowie ein Fall eines MFS gemeldet. Die betroffenen Personen (16 Männer und 12 Frauen) waren zwischen 22 und 82 Jahre alt (im Mittel 59,4 Jahre; Median: 61 Jahre). In einem Fall war das Alter der geimpften Person nicht bekannt. Die Erstsymptome traten bis zu 24 Tage (im Mittel 8 Tage; Median 7 Tage) nach der Impfung auf. In den meisten Fällen war der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt. In einem Fall war die Diagnose eines GBS zum Meldezeitpunkt als nicht abschließend gesichert beschrieben. In acht weiteren Fällen wurde im zeitlichen Zusammenhang nach der Impfung über eine Verschlechterung bereits bestehender Polyneuropathien berichtet.



In Zusammenhang mit einer Impfung mit Spikevax wurden insgesamt vier Fälle eines GBS und ein Fall eines MFS gemeldet. Das Zeitintervall zwischen Impfung und Erstsymptomatik betrug im Mittel 7,6 Tage (Median: 5 Tage). Die betroffenen Personen – vier Männer und eine Frau – waren zwischen 57 und 83 Jahre alt.

Weitere vier Fälle eines GBS wurden nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen gemeldet. Das Zeitintervall zwischen Impfung und Erstsymptomatik/Diagnose betrug im Mittel 15 Tage (Median: 15,5 Tage). Die betroffenen Personen – drei Männer und eine Frau – waren zwischen 36 und 64 Jahre alt.

Bis zum 30.06.2021 wurden insgesamt 91 Meldungen von GBS/MFS-Fällen vom Paul-Ehrlich-Institut anhand der Falldefinition der Brighton Collaboration [31] (BC)-Level 1–4 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, Level 4 sind Meldungen eines Verdachts auf GBS/MFS mit unvollständigen Angaben zur Erfüllung der Kriterien von Level 1-3) und bezogen auf den jeweiligen Impfstoff in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Anzahl gemeldeter GBS-/MFS-Fälle nach COVID-19-Impfstoffen

	Vaxzevria	Comirnaty	Spikevax	Janssen	Gesamt
BC-Level 1	21	5	0	3	29
BC-Level 2	5	3	1	0	9
BC-Level 3	3	1	0	0	4
Gesamt BC-Level 1-3	29	9	1	3	42
BC-Level 4	25	19	4	1	49
Gesamt BC-Level 1-4	54	28	5	4	91

Im Vergleich zu den Zahlen aus dem vorherigen Bericht können sich Änderungen nicht nur aus neuen Meldungen, sondern auch durch den Erhalt zusätzlicher Informationen zu bereits gemeldeten Fällen ergeben. Dabei können sich sowohl die Diagnose(n) als auch der Klassifikationsgrad nach BC ändern, sodass sich die Fälle in der Tabelle ggf. auch reduzieren können.



SAFEVAC-2.0-ERHEBUNG

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 28.06.2021 insgesamt 609.563 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert (siehe Abbildung 6). Dies entspricht 1,4 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 44.608.624 Erstimpfungen (Stand 28.06.2021). In 2.042 Meldungen (0,34%) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber, Schwindel, Gelenkschmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle.

Eine Auswertung unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest (AESI) ist in Abbildung 7 dargestellt, wobei alle Ereignisse unabhängig vom möglichen Kausalzusammenhang zur Impfung analysiert wurden.

Abbildung 6: Anzahl der Teilnehmer an der SafeVac-2.0-Befragung nach Impfstoff

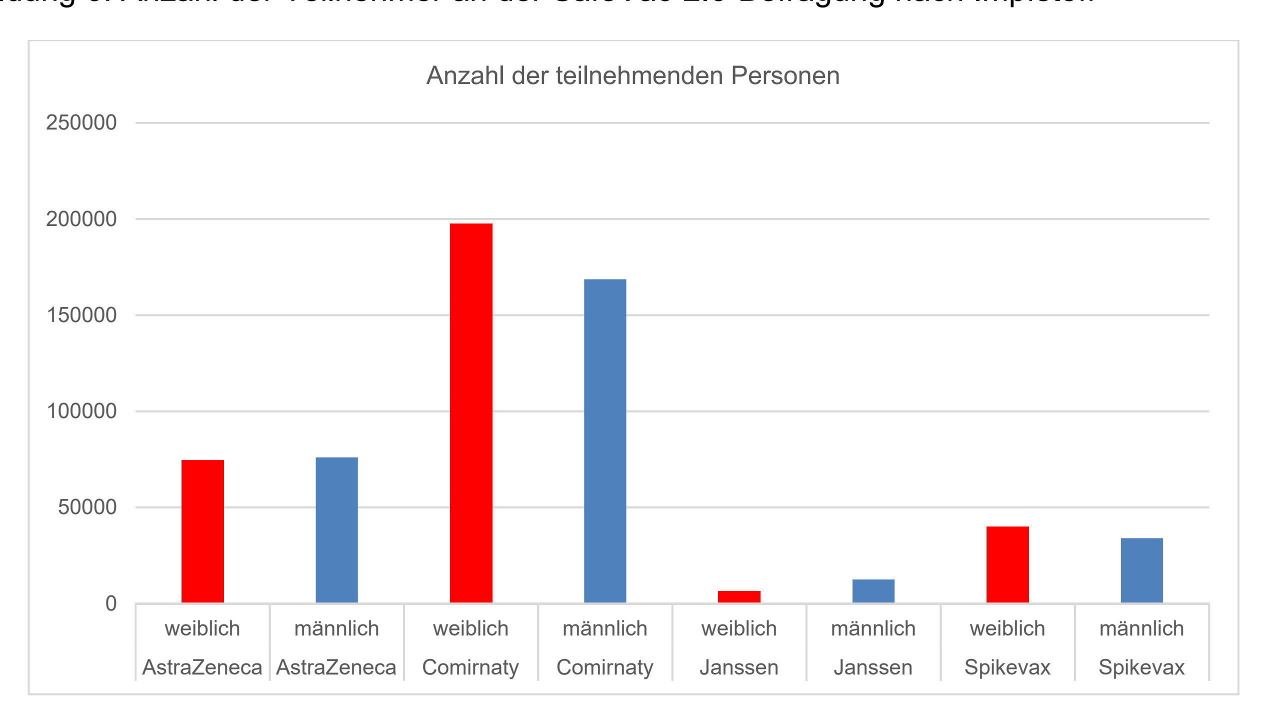
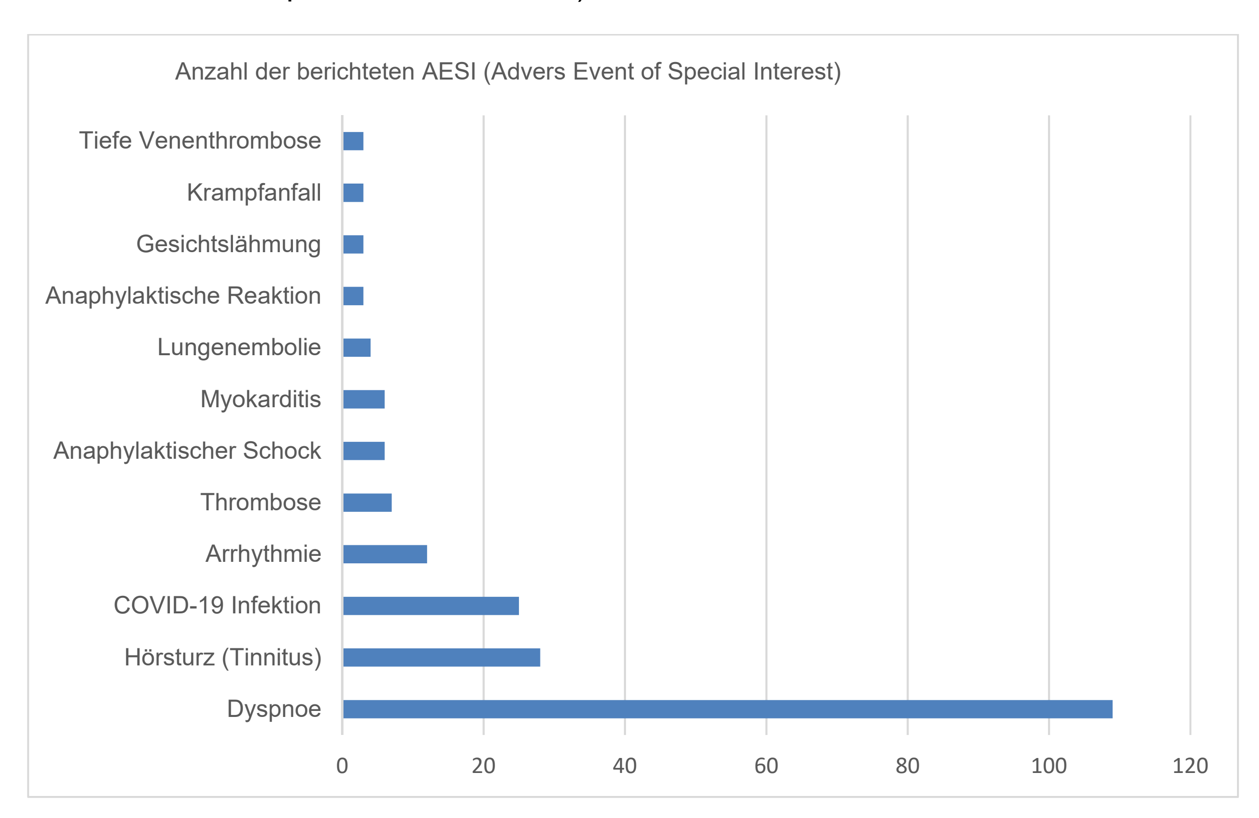




Abbildung 7: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI), die mindestens dreimal berichtet wurden



Eine Auswertung der berichteten Informationen zu Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden), die von den teilnehmenden Personen in der SafeVac-2.0-Befragung angegeben wurden, erbrachte insgesamt sechs Fallmeldungen von zwei Frauen und vier Männern im Alter von 23 bis 35 Jahren. Bezogen auf insgesamt 293.736 teilnehmende Personen in der Altersgruppe 18 bis 49 Jahre, die mit einem mRNA-COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, entspricht dies einer Häufigkeit von ca. 2 pro 100.000 teilnehmenden Personen in der SafeVac-2.0-Studie.

Neun Teilnehmer bzw. Teilnehmerinnen im Alter von 19 bis 62 Jahren berichteten über eine anaphylaktische Reaktion bzw. anaphylaktischen Schock. Bezogen auf insgesamt 609.563 teilnehmende Personen, die mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, entspricht dies einer Häufigkeit von 1,5 pro 100.000 teilnehmenden Personen in der SafeVac-2.0-Studie.

Weitere analysierte Daten einer aggregierten vorläufigen Auswertung aus der Befragung der SafeVac-2.0-Studie zeigen bisher keine neuen Risikosignale.



Anhang

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplikationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z. B. der berichteten Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich auch zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben.

Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden.

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplikationen, d.h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Angaben des Namens und der Adresse der Patientin bzw. des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, der Zulassungsinhaber über die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur sowie direkt von Ärztinnen und Ärzten sowie Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts (www.nebenwirkungen.bund.de) oder die EudraVigilance-Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beitragen kann, das Meldeaufkommen zu erhöhen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden Doppelmeldungen (die gleiche Meldung aus verschiedenen Meldequellen) zu einem Fall, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält, zusammengeführt.



Das Paul-Ehrlich-Institut fasst alle Meldungen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammen. Im Sinne der frühzeitigen Erkennung von möglicherweise neuen Risikosignalen ist es wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen. Dies bedeutet, dass auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung bedeutsam sind (Link zum WHO-Manual: https://web.archive.org/web/20181019084617/http://gvsi-aefi-tools.org/new). Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus unterschiedlichen Meldequellen weitere Daten zu Meldungen. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Verdachtsfälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie oder GBS gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration [30, 31] hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, zum Teil nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen bzw. GBS, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte “observed-to-expected“ (O/E)-Analyse[32] durch. Dabei wird die Häufigkeit der dem Paul-Ehrlich-Institut nach Impfung gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den statistisch zufälligen und zu erwartenden Häufigkeiten in einer vergleichbaren (nicht geimpften) Bevölkerung unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster verglichen. Ergibt sich eine signifikant höhere Melderate für ein Ereignis nach Impfung, als es statistisch zufällig in einer vergleichbaren Population zu erwarten wäre, geht das Paul-Ehrlich-Institut von einem Risikosignal aus, das dann durch zusätzliche, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte.[33]

Das Paul-Ehrlich-Institut führt zudem eine Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte Erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden darin im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bezüglich der Sicherheit von COVID-



19-Impfstoffen bzw. sechs und zwölf Monate nach den Impfungen im Hinblick auf den Schutz vor der Erkrankung befragt.

Literatur

1. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021
2. David K. Shay, MD, MPH, CDC COVID-19 Response Team, US Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd NE, MS A-20, Atlanta, GA 30329 (dks4@cdc.gov).
3. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828
4. Montgomery J, Ryan M, Engler R et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. JAMA Cardiol. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833
5. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics. Published online June 4, 2021. doi:10.1542/peds.2021-052478
6. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021: 39(29): 3790-3793
7. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021. News release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021. https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03
8. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
9. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
10. Scully M et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385
11. Tiede A et al.: Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
12. Wolf M et al.: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599



13. Muir KL et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
14. Greinacher A et al.: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, J Thromb Haemost, 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 . Epub 2017 Sep 28
15. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, https://gth-online.org/
16. British Society for Haematology: Guidance produced by Expert Haematology Panel (EMP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT), https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/
17. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia
18. Brighton Collaboration: https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/
19. EMA: Use of Vaxzevria to prevent COVID-19. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions.
20. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. http://www.nature.com/naturemedicine
21. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021
22. Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1101-110
23. Blumenthal KG et al.: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA Published online March 8, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3976
24. www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210409-was-bei-positiver-allergieanamnese-impfung-covid-19-beachten.html
25. Younis A et al.: Epidemiology Characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis, amjmed 2019, 133:492-499
26. Cooper LT Myocardits. N Engl J Med 2009: 360: 1526-1538
27. Ho, JSY: Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases Heart & Lung 49 (2020) 681-685.



28. Abdalkader M et al.: Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Jun; 30(6): 105733
29. Sangli S et al.: Thrombosis with thrombocytopenia after mesenger RNA-1273 vaccine. Annals Int Med, 29 June 2021 https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/l21-0244
30. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-5684
31. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2011; 29: 599– 612. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.003
32. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
33. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*